

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-7431

(43) 公開日 平成 6 年 (1994) 1 月 18 日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/02	3 1 5	9052-4C		
A 6 1 K 35/14		7431-4C		
A 6 1 M 1/34	3 1 0	9052-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平5-81141	(71) 出願人	000118806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区内幸町 1 丁目 1 番 1 号
(22) 出願日	平成 5 年 (1993) 3 月 17 日	(72) 発明者	小野寺 博和 大分県大分市大字里 2620 番地 旭メディカル株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平4-90093	(72) 発明者	吉田 一 大分県大分市大字里 2620 番地 旭メディカル株式会社内
(32) 優先日	平 4 (1992) 3 月 17 日	(74) 代理人	弁理士 佐々木 俊哲
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 血液成分分離用膜

(57) 【要約】

【目的】 血液の濡れ性に優れ、且つ血液処理時にキニンの上昇を起こさない血液成分分離用膜を提供する。

【構成】 表面の陰性荷電量が $30 \mu\text{eq/g}$ 以下、平均細孔径が $10 \text{ \AA} \sim 1.0 \mu\text{m}$ 、透水性が $3.4 \sim 8000 \text{ ml/hr/m}^2/\text{mmHg}$ の高分子からなる血液成分分離用膜。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 表面の陰性荷電量が $30\mu\text{eq/g}$ 以下、平均細孔径が $10\text{\AA}\sim 1.0\mu\text{m}$ 、透水性が $3.4\sim 8.000\text{ml/hr/m}^2/\text{mmHg}$ の高分子からなる血液成分分離用膜。

【請求項2】 膜の材質がポリアクリロニトリル系、セルロース系、ポリメチルメタクリレート系のいずれかを主成分とするものである請求項1記載の血液成分分離用膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は人工腎臓や血漿分離、血漿分画などに用いられる血液成分分離用膜に関する。

【0002】

【従来の技術】 血液中より不要の成分を分離したり、血液を所望の成分別に分離するのに再生セルロース、ポリメチルメタクリレート、セルロースアセテート、ポリアクリロニトリル、ポリオレフィン、ポリスルホン等からなる、中空糸状や平膜状の膜を用いる技術が広く普及している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 ところでガラスなど、表面に多量の陰性荷電を有する材料表面と血液とが接触すると、血液凝固第Ⅱ因子の活性化が起こり、活性化血液凝固第Ⅱ因子によってプレカリクレインからカリクレインが生成され、更にカリクレインによって高分子量キニノーゲンが限定分解されてキニン（血液キニン：Bradykinin）が生成される事が知られている。このキニンは血圧低下、顔面紅潮、結膜充血、平滑筋収縮、発痛などのアナフィラキシー反応の原因物質、即ちアナフィラトキシンの一つであることも知られている。しかし一方でキニンの生成と材料表面の陰性荷電量との定量的な知見は十分に得られておらず、特に臨床的に使用できる濾過材料について至適な表面の陰性荷電量についての検討はなされていない。更に臨床的にアナフィラキシー反応による症状とキニン量との間の定量的な関係についても知られていない。本発明者らの研究によると、公知のポリアクリロニトリルやセルロース、ポリメチルメタクリレート等を主成分とする血液成分分離用膜の中には、血液の親水性を高めるために導入された基に由来すると
40 思われる材料表面の陰性荷電量が多く、キニンの上昇を引き起こし、このためしばしばキニン上昇に起因するアナフィラトキシーを引き起こすものがあることが判明した。本発明の目的は、血液の濾れ性に優れ、且つ血液処理時にキニンの上昇を起こさない血液成分分離用膜を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 即ち本発明は、表面の陰性荷電量が $30\mu\text{eq/g}$ 以下、平均細孔径 $10\text{\AA}\sim 1.0\mu\text{m}$ 、透水性が $3.4\sim 8.000\text{ml/hr/}$
50

2

mmHg の高分子からなる血液成分分離用膜である。

【0005】

【構成】 本発明において膜の表面とは、被処理血液が実質的に接触し得る膜の両表面及び膜壁内の孔の表面部分をいう。また、表面に被覆等の処理が施されてなる膜の場合は処理後の、被処理血液が実質的に接触し得る表出部分をいう。本発明において膜の表面の陰性荷電とは、膜の表層に存在する荷電であって、後述する荷電量の測定法によって測定される荷電を指す。散えて定量的に示すならば、表面及び表面から 10\AA の深さまでの間に存在する荷電である。

【0006】 陰性荷電の定義

本発明でいう陰性荷電には、カルボキシル基、リン酸基、亜硫酸基、スルホン酸基、硫酸エステル基、亜硫酸基、次亜硫酸基、スルフィド基、フェノール基、ヒドロキシシリル基など中性のpHで陰性を示す酸性基由来のものが含まれる。上記の酸性基はほんの1例を示したのみで、これに限定されるものではない。この中でカルボキシル基とスルホン酸基及び硫酸エステル基が荷電強度が高く、実用上特に重要である。この陰性荷電には、膜の材質自身が本来持つ陰性基に由来するもの、膜の製造過程で例えば熱、酸化物や酸、アルカリ溶液などの薬品、放射線などによって加水分解で生じたもの、陰性荷電を有する化合物を共有結合、グラフト、物理吸着、イオン結合、包埋などの方法で導入された基に由来する荷電を含む。更に放射線グラフトやプラズマグラフトによって陰性基を有するモノマーをグラフト重合した結果導入された基に由来するもの、或いは陰性基を有しないモノマーをグラフト重合したときにモノマー或いは膜に新たに生成した陰性荷電が含まれる。従って、結果的に膜の使用時に膜表面に存在する全ての陰性荷電が含まれる。本発明にいう膜の表面の荷電量は、血液処理時と同等のpH、即ちpH5から9付近の血液中において膜表面に共存する全ての陽性荷電と陰性荷電とを相殺した結果残存する荷電量である。

【0007】 表面陰性荷電量測定法

表面の陰性荷電量の測定方法としては、酸アルカリによる中和滴定、逆滴定、酸化還元滴定、色素吸着、ゼータ電位による測定、核磁気共鳴スペクトル法、赤外吸光スペクトル測定法、X線光電子分光（ESCA）、電子線プローブマイクロアナリシス（EPMA）、二次イオン質量分析（SIMS）、オージェ電子分光（AES）、蛍光X線分析等の公知の方法が使用できる。測定には、何れの方法を用いても良いが、しかし中和滴定、逆滴定、酸化還元滴定、ゼータ電位による測定、色素吸着などは、検出感度が低く、且つ精度的にも必ずしも満足できるものではない。また核磁気共鳴スペクトル法、赤外吸光スペクトル測定法、X線光電子分光（ESCA）、電子線プローブマイクロアナリシス（EPMA）、二次イ

オン質量分析(SIMS)、オージェ電子分光(AES)、蛍光X線分析等は、良好な手段であるが、高価な器材を必要とし、更に測定技術も必要とするため簡便な方法とはいえない。更に紙、綿、織布、不織布、スポンジ、多孔質ビーズ等、多孔質膜表面が血液と接触した時に有効に働く陰性荷電を測定する意味で必ずしも最適な方法とはいえない。そこで、本発明に先立って、測定対象である膜の表面の陰性荷電を触媒としてアルコール等の有機溶剤中でヨウ素とヨウ化物イオンとを反応させて三ヨウ化物錯イオンを生成し、該三ヨウ化物錯イオンを吸光度測定することによって、多孔質膜表面の陰性荷電量の測定する方法を完成した。以下本測定法という。

【0008】以下、本測定法についてより詳細に説明する。表面の陰性荷電量を測定する膜を水またはアルコールなどの溶媒中でヨウ素及びヨウ化物塩を反応させ、生成されるヨウ化物錯イオンを、波長359nmでの吸光度を測定する。膜から抽出物が存在する場合は、測定への影響を除くためあらかじめ除去操作を施すことが、より正確に陰性荷電量を求めるために望ましい。別に表面にカルボキシル基等の陰性荷電が既知量固定された膜を用意し、同様の操作を行って検査液を作製する。この検査液より前記膜表面の陰性荷電量を求めることができる。この他に波長290nmでの吸光度や、290nmと359nmとの両方の吸光度よりも求めることもできる。本測定法で言うヨウ化物錯イオンを与える物質としては、全てのヨウ化物塩を用いることができるが、好ましい例を挙げると、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化マグネシウム、ヨウ化亜鉛、ヨウ化マンガン、ヨウ化鉄(Ⅰ)、ヨウ化リチウム等アルコール性溶媒に容易に溶解するヨウ化物塩である。特に、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化物塩がアルコール性溶媒への溶解性、入手のしやすさ及び保存の容易さより良好に用いられる。また、ヨウ素は、ヨウ化物に含まれる微量のヨウ素を用いてもよいし、それに更にヨウ素を添加しても良好な測定が実施できる。微量の陰性荷電量を測定する場合は、ヨウ化物塩に含まれる微量のヨウ素だけでも良好に測定できる。用いられるヨウ化物塩は、上記の塩に限定されるものではない。本測定で言うアルコール性溶媒とは、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロピルアルコール、t-ブタノール等のアルコールに、水及び359nmに吸収を持たない有機溶媒を混合した液を指し、更に膜自体を溶解せずしかもヨウ化物塩を溶解する溶媒を指す。上記のアルコール性溶媒全てに於いて測定が可能であるが、アルコール性溶媒には、200nmから500nmの間に可視及び紫外領域に吸収のない溶媒が使用できる。更にこの波長を限定するならば、250nmから450nmの間の波長、より限定すれば300nmから400nmの間の波長に吸収を持たないことが有用である。好ましくは、水の混合比が50重量%以下のアルコールが挙げられ、

より好ましくは、100%アルコールが良好である。特に、ポリエステル等の不織布の表面荷電量を測定する場合には、溶媒と膜との親和性の良さ及びヨウ化物塩の溶解性より100%メタノールが最も良好なアルコール性溶媒として挙げられる。本測定法においてヨウ素及びヨウ化物イオンのアルコール性溶媒中での濃度は、特に制限はないが、そのアルコール性溶媒に反応温度において溶解する濃度である必要がある。359nm付近の吸収とは、アルコール性溶媒中で表面陰性荷電が触媒となってヨウ素とヨウ化物イオンから生成する三ヨウ化物錯イオンの水またはアルコール性溶媒中での吸収を示している。従って、三ヨウ化物錯イオンによる359nm付近の吸収は、表面陰性荷電量が大きいほど比例して大きくなる。一定時間における吸光度の増加量が三ヨウ化物錯イオンの増加量に相当し、これが被測定物質の表面陰性荷電量として求められる。これにより表面陰性荷電量が $\mu\text{eq/g}$ 量存在すれば測定が可能で、微量の陰性荷電量についても測定が可能となる。更に生成した三ヨウ化物錯イオン量を紫外吸光度に置き換えて測定するために明確な数値化が行え、また表面陰性荷電量を三ヨウ化物錯イオン増加量に置き換えることで、陰性荷電量の差が増幅され、大きな吸光度の差として現れるために、高精度の測定が可能となる。本測定法において膜からの抽出物が存在する場合、抽出物自身が測定波長で吸収を有する、あるいは陰性荷電を有することがあるため、本測定法に影響することがある。そのため、あらかじめ十分に除去する、あるいは抽出物の非溶媒を使用することが好ましい。しかし、本発明者らの研究によると、測定条件のアルコール性溶液と測定される膜の重量比に於いて、測定に用いられる温度で、測定の為の反応時間に於ける抽出物の紫外吸収領域での吸光度が0.1以下であれば測定結果への影響は少なく、更には、上記吸光度が0.01以下、最も好ましくは0.001以下であれば好適に測定が実施できる。本測定法では、平膜、中空糸等のいずれの形態の膜でも測定が可能であるが、特に比表面積が $5\text{m}^2/\text{g}$ 以下の低表面積の膜において好適である。一般的には物質表面の荷電量は単位表面積当たりの荷電密度で表されるのが普通であるが、本発明者らの研究では荷電密度が低くても膜の表面積が大きければそれだけキニンが生成される機会が多く、よって単位表面積当たりの荷電密度で評価することは本発明においては妥当ではない。

【0009】膜型濾過材料素材

本発明に於ける膜の素材としては、ポリアクリロニトリル、セルロース、酢酸セルロース、ポリスルホン、ポリビニルアルコール(PVA)、ビニルアルコール-エチレン共重合体、ポリスチレン、ポリアミド系重合体、ポリエステル系重合体、銅アンモニア再生セルロース、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリオキシエチレンテレフタレート等のポリエス

テル、ナイロン6、ナイロン6, 6等のポリアミド、芳香族ポリアミド、ポリスチレン及びその誘導体、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテン等のポリオレフィン、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート等のメタクリル酸エステル誘導体を重合して得られる高分子化合物、メチルアクリレート、エチルアクリレート等のアクリル酸エステル誘導体を重合して得られる高分子化合物、ポリトリフルオロクロロエチレン、ポリビニルホルマール、ポリウレタン、ポリビニルアセタール、ポリカーボネート等の合成高分子化合物で、上記高分子化合物の単量体の単独重合体、共重合体、ブロック重合体及び上記高分子化合物の、ブレンド及びアロイ化したものを含むものや、セルロース及び/またはその誘導体等の再生繊維及び上記に示した合成高分子化合物とのブレンド、アロイ化したものを含むものなどが挙げられる。特に、その成膜性から、細孔分布のシャープさより、ポリアクリロニトリルを主成分とする高分子化合物、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート等のメタクリル酸エステル誘導体を単独または共重合して得られる高分子化合物、セルロース及び/またはその誘導体等の再生繊維等を主成分とする高分子化合物が良好に用いられる。

【0010】表面修飾法

更に、上記素材の膜に、種々の低分子量、高分子量の化合物を共有結合、イオン結合、放射線やプラズマによるグラフト法、物理吸着、包埋あるいは材料表面への沈着不溶化等あらゆる公知の方法を用いて固定して用いることもできる。例えば、高分子化合物やその単量体を放射線あるいはプラズマ等を用いてグラフト重合したり、共有結合するなどの公知の方法により表面改質（特開平1-249063、特開平3-502094）を施した膜も本発明に好適に用いられる。表面改質に用いられる単量体及び高分子化合物の例として、メタクリル酸、アクリル酸、2-メタクリロイルオキシエチルコハク酸、モノ（2-アクリロイルオキシエチル）アシッドフォスフェート、2-スルホエチルメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルフタル酸、等のアクリル酸もしくはメタクリル酸誘導体や、p-スチレンスルホン酸、p-ビニル安息香酸等のスチレン誘導体、ビニルフェノール等のフェノール誘導体、アリルスルホン酸ナトリウム等のアクリル化合物等の各種ビニルモノマー、アセチレン誘導体、トリオキサン誘導体等の陰性基を有する単量体を重合して得られる高分子化合物、また上記の単量体と重合性官能基、好ましくはビニル基または、アセチレン基を有する、たとえば、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、1, 2-ジヒドロキシエチルメタクリレート、メトキシトリエチレングリコールメタクリレート、メトキシノナエチレングリコールメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、メチルアクリレート、エチルアク

リレート等のアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル誘導体、スチレン及びその誘導体等の中性の単量体、N, N-ジエチルアミノエチルメタクリレート、N, N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N, N-ジエチルアミノエチルアクリレート、N, N-ジメチルアミノエチルアクリレート等のカチオン性の単量体との共重合体、ブロック重合体として得られる高分子化合物或いはオリゴマー等の合成化合物があるが、特に、ビニルモノマーを重合して得られる高分子化合物が重合性が高く、入手も容易であるため好ましい。本発明の血液成分分離用膜は主に分子（粒子）のサイズによる分画（濾過）や透析によって全血又は血漿の成分、不純物、共凝物等の一部又は全部を分画、分離するために用いられるものである。より具体的には、腎不全患者等の血液中の電解質や尿素、クレアチニン、低分子タンパク質等の低分子血漿成分の除去に用いられる血液透析や血液濾過、体外循環治療や血漿製剤の製造などの目的で、血液からの血漿の採取或いは血漿分離、更には例えばマクログロブリンや免疫複合体等とアルブミン等とを分離するために用いられるものである。

【0011】平均孔径、孔直径、膜厚、中空糸内径、中空糸外径

本発明の膜の平均孔径は、膜を走査型電子顕微鏡撮影を行い、目視により撮影面上に分散している細孔の直径をランダムに100個以上測定して求める。あるいは、既知の大きさの化合物の透過性で大きな値を求めることも可能である。この時の平均孔径は、その用途によって異なるが、10Å以上1μm以下が好ましく、より好ましくは、10Å以上0.5μm以下で、濾過型透析膜では、15~20Åの時良好な透過が可能となる。また、同様に走査型電子顕微鏡撮影を行い、目視により撮影面上に分散している細孔の孔直径、膜厚、中空糸内径、中空糸外径を測定する。孔直径が30Å~400Åの時良好な膜となる。中空糸ではその内径及び外径及び膜厚がなるべく小さい方が同一体積に入る本数が多い方が多くの膜面積を利用できる点で好ましいが、その強度を考慮すると、それぞれ好ましくは、膜厚は、5~200μm、内径は50~300μm、外径は100~1000μmの範囲がである。

【0012】全体積空孔率

本発明の膜の全体積空孔率は、膜の乾燥重量とその比重より求められ、透過効率を考えると全体積空孔率は高い値であることが好ましいが、その強度の面から考えると30~75%の時良好な透過が成され、透過効率を考えると、更に好ましくは、40~75%が良好である。

【0013】中空糸膜の透水性

本発明の透水性は、中空糸膜に一定の圧力をかけたときの一定膜面積あたりの単位時間当たりの膜の内側から外側へぬける水の量によって規定され、用途によって様々な透水性が必要とされるが、好ましい値として、3、4

～8.000/h r/m²/mmHgで、より好ましくは3.4～10.000/h r/m²/mmHgである。透水性が高いと、水の透過がよく、入口透析等に、良好に用いられる。

【0014】表面陰性荷電量を30μeq/g以下にする方法

表面陰性荷電量を30μeq/g以下にする方法の例を挙げるならば、原料ポリアクリロニトリル系合成高分子材料に陰性荷電を含まないホモポリマーを用いて成膜して膜とすることが良好な中空糸または平膜を与える。他の表面陰性荷電量を30μeq/g以下にする方法の例として、公知のジシクロヘキシルカルボジイミド等のカルボジイミドを用いて公知の第一及び第二アミン及びそれらアミノ基を有する化合物と反応する事によるアミド化や、ジアゾメタンを用いるメチルエステル化等のエステル化反応などがある。更に、真空加熱脱水処理を行うことにより、自己水酸基とのエステル化反応、疎水面との接触による陰性基の包埋等の方法などである。更に、公知の放射線及びプラズマ等を用いたグラフト法により、表面を改善することにより実施できる。或いは、陽性及び陰性の官能基を有さずポリエチレングリコール類などの親水性の部分構造を有する化合物や、陽性官能基を有する親水性の化合物の被覆層をコーティング等によって膜表面に形成する事も好ましく実施できる。

【0015】ゼータ電位

平膜型材料のゼータ電位は流動電位測定装置（島津製作所製、2P-10B）で測定できる。中空糸においては、長さ14cmの材料1フィラメントの両端に白金電極をとりつけ、KC1（KC1濃度、10⁻³mol/l）水溶液の入ったボトルに圧力をかけ、（0から0.5kg/cm²）、圧上昇に伴う流動電位の変化を測定し、第1式により求められる。

第1式 ゼータ電位（mV）＝1.44×10⁻³×流動電位×電導度×圧力

ゼータ電位は、特に中空糸では、中空糸内側の陰性荷電量が血液キニン生成の原因となることより、他の透過材料と同様に全体で測定するよりも上記の方法により測定した方が好ましい。測定時の値が異なるため、測定値が他の透過材料と異なる。ゼータ電位もある意味に於いて表面荷電と親水性をみる基準となるが、その親水性に値が左右されるが、中空糸状の膜に於いて、そのゼータ電位が-2mV以上の時、血液キニンの上昇のない安全なフィルターとなる。血液キニンの上昇は陰性基によるゼータ電位がより高いときに低くなることより、好ましくは、-1mV以上で、より好ましくは、-0.5mV以上0mV以下のときより良好な膜となる。

【0016】

【作用】本発明者が血液成分分離用膜と血液が接触することによるキニンの上昇性と膜表面の陰性荷電量との関係に注目し研究したところ、両者間には明らかに正の相

関関係があり、膜表面の陰性荷電量を下げることによってキニンの上昇を抑制できることが判った。表面の陰性荷電量が30μeq/g以上、特に50μeq/g以上の膜では、フラスコ中でクエン酸及びその塩等を0.1～20重量%程度含んだ血液と接触させるインビトロ血液試験によると、血液中のキニン濃度が上昇し、4000pg/ml以上の高い濃度となることが判った。更に該膜を用いた実際の血液成分分離処理時にも処理血液中のキニン濃度が4000pg/ml以上に上昇し、その4000pg/ml以上のキニンが体内に入ると顔面紅潮、血圧低下等のアフイラキシー症状を呈することも判った。膜表面の陰性荷電量が30μeq/g以下の場合は、血液中の血液凝固第XII因子の活性化は少なく、それ故キニンの濃度上昇は軽微であり、キニン濃度が、4000pg/ml以上に上昇しないことが判った。膜の表面陰性荷電量はキニンの上昇を抑えるためには、低ければ低いほど好ましく、より好ましい膜の表面陰性荷電量は25μeq/g以下であり、より好ましくは20μeq/g以下である。しかし、血液と膜表面の濡れ性と血液適合性という膜の実用上の観点、更には血漿蛋白質の非特異吸着性が低い点より、膜表面には何らかの陰性荷電が存在することが好ましく、0.01μeq/g以上、より好ましくは0.1μeq/g以上、更には1μeq/g以上の陰性荷電を有していることが好ましい。

【0017】膜の血液の濡れ性

膜は表面の陰性荷電量が少なければ少ないほどキニン生成の点では好ましいが、一方で本発明者らの研究によると、表面の陰性荷電を下げるに従って表面の濡れ性が下がり、血漿蛋白質の非特異吸着が多くなる事、血小板の粘着が多くなる事、使用開始時の凝固化が容易でなくなることより、濡れ性を臨界濡潤表面張力（CWST）で表現する時CWSTは40dyne/cm以上であることが好ましい。とくに50dyne/cm以上である時最も好ましかった。濡れ性は表面の陰性基の量のみによって決まるのではないが、通常利用されるポリアクリルアミド等の膜では、硫酸基或いはカルボキシル基の寄与が最も高かった。CWSTの上限は、高ければ高いほど濡れ性が上がるため好ましいが、一方でキニン生成が高まる可能性があるため実際には102dyne/cm以下である事が好ましく、より好ましくは90dyne/cm以下であった。しかし、例えば中性の親水基を表面に保持させることにより、陰性基を30μeq/g以下に維持したまま、CWSTを上げることは可能である。CWSTは、特開平3-502094に記載されている方法によって測定できる。即ち、表面張力が順次2～4dyne/cmずつ異なる一連の試薬用標準液を調整する。少なくとも2種の連続した表面張力を持つ標準液少なくとも10滴を別個に膜表面の典型的部分に乗せ10分間放置する。この時平膜では液滴をのせられる十分な

表面積を確保できるため問題ないが、中空糸では測定は困難である。そこで中空糸をスライドガラス等の平板上にシリコン接着剤などで両端を固定して隙間無く並べ、その後他のスライドガラス等で抑えて中空糸をつぶして、見かけ上平膜状としたものを用いて測定するものとする。液滴をのせた後10分間静置した後に観察し、10滴のうち9滴以上が濡れている場合は、当該表面張力の液で濡潤されると判断する。また、10滴のうち8滴以下しか濡れなかった場合は濡潤されなかったと判断する。滴下した連続した表面張力を持つ2種の標準液の内、一方が濡潤し他方が濡潤しないことが確認されるまで順次より高いか、より低い表面張力を持つ標準液を用い試験を続ける。上記現象が確認されれば、この時利用した2種の標準液の表面張力の平均値を算出し、膜のCWC値とする。濡れ性は表面の陰性基の量のみによって決まるのではないが、通常利用される膜カルボキシル基や磷酸基の寄与が最も高く、カルボキシル基や磷酸基の量を下げる事によってCWCもまた低下することが分かった。CWCの上限は、高ければ高いほど濡れ性が高くなるため好ましいが一方でキニン生成が高まるため実際には102 dyne/cm以下であることが好ましく、より好ましくは、90 dyne/cm以下であった。例えば中性の親水基を表面に保持させることにより、陰性基量を30 neq/g以下に維持したまま、CWCを上げることが可能である。

【0018】膜型血液成分分離器の容器形状

容器形状としては、血液の入口と出口を有する及び/または血液の入口と出口及び透析液の入口と出口及び/または血液成分等の血液の濾液が出る出口を有する容器で有れば特に限定はないが、散えて例を挙げると、公知の平膜を膜層状に充填できる容器や、中空糸の一部分のみを固定できる円柱状、三角柱状、四角柱状、六角柱状、八角柱状、等の角柱状容器、更に血液の入り口と出口部分のみを中空糸の内面が開いた状態で固定できる容器等いずれの容器形状も可能である。この時の容器の断面積と長さの比(断面積/長さ、S/L)は、2.5 cm以上60 cm以下が良好なS/Lとなる。

【0019】血液成分分離器の容器長さ

血液成分分離器の好ましい長さは特に限定されないが、その製造上の容易さ及び血液処理量より15 cm以上35 cm以下が好ましい。これに伴い有効な中空糸有効長は、10~30 cmとなる。

【0020】血液成分分離器のブライミング量

血液成分分離器のブライミング量は、使用までの時間が少なく、操作が簡便になることより、好ましいがその形状や、大きさ、用途より10 ml~4 L程度が好ましい。

【0021】血液成分分離器の使用形状

本発明の膜型分離器の前後に血液バッグ、血液回路、チューブ、針、メッシュ付きドリッパチューブ、血液ポン

プ用チューブ等の何れか若しくは複数組み込んだ体外循環回路または輸血回路を用いることができる。更に、血液処理は回路の途中に血液ポンプ或いは送液ポンプ或いは吸引ポンプ等のポンプを組み込んで使用できる。また、血液の自重による落差でも良好に用いることができる。

【0022】血液成分分離器の用途

本発明の膜型の透過材料は、血液透析、濾過型透析、血液分離等の血液分離、ダブルフィルトレーション、腹水等の体液濾過、プッシュ・アンド・プル等の血液濾過に、容器に充填して用いることができる。

【0023】ブラジキニン濃度の測定方法

膜のブラジキニン濃度を測定する方法として、血液の入口と出口を有する容器に膜を充填して血液を流し、その出口側より血液をサンプリングし、ブラジキニン濃度を測定することもできるが、多量の血液を必要とし、一度にたくさんの膜を評価することが困難なため、本発明では、以下に示す方法により、評価を行った。以後、インビトロ血液試験と呼ぶ。表面積を一定に揃えた表面積を測定した膜をポリカーボネート製の50 ml三角フラスコに入れ、これにACD-A液を11.1%添加してヘマトクリット値を40%以上60%以下とした血液、または、赤血球濃厚液にACD-A液11.1%を含む生理食塩液を加えてヘマトクリットを調整した液を、37℃に加熱した後、5 mlを加え37℃で5分間放置する。本発明者らの研究では、赤血球濃厚液より調整した液がブラジキニンの上昇性も高く、入手も比較的容易であり、特に好適であった。正確に5分後カリクレインの分解阻害剤及びキナーゼ阻害剤としてトラジオール、大豆トリプシンインヒビター、硫酸プロタミン、エチレンジアミン四酢酸-2-ナトリウム塩を添加後、4℃で冷却遠心して血漿成分のみを取り出し冷凍後、公知のラジオイムノアッセイ法(PEG沈澱法)によりブラジキニン濃度を測定してブラジキニン量の定量とした。同時に陰性コントロールとして、膜を入れないポリカーボネート製三角フラスコを同様のインビトロ血液試験を行い、比較の対象とした。尚、ガラス製三角フラスコを用いた陽性コントロールのインビトロ血液試験は、三角フラスコの材質がガラスになったこと及び膜を入れないこと以外はインビトロ血液試験と同じ操作を行うものとする。

【0024】実施例1

内径250 μm、外径320 μmのポリアクリロニトリル(PAN)ホモポリマーを乾式成糸により中空糸を紡糸した。この中空糸の表面陰性荷電量を測定した。中空糸をあらかじめ80%エタノール水溶液で十分に洗浄して、溶出物を除去した。該中空糸を十分に乾燥させた後、1 gを計量し、5%のヨウ化カリウムを溶解したメタノール液50 mlに浸漬した。これを30℃、24時

11

間振盪下で反応させた。反応後、上清を回収して359 nm及び290 nmで吸光度測定を行った。このとき対照(ブランク)として5%のヨウ化カリウムを溶解したメタノール液を用いた。別にポリプロピレンとポリエチレンとの2成分からなる不織布に、放射線グラフト法にてメタクリル酸0.572 meq/gを固定したものを、用いて上記と同様にして359 nm及び290 nmで吸光度測定した。この不織布の表面の陰性荷電量は、EC H-Sepharose 4B(Pharmacia社製)を対照にしてによりあらかじめ測定した。この測定値より吸光度と表面の陰性荷電量との検量線をもとめ、この検量線より検体の表面の陰性荷電量を計算した。中空糸表面の陰性荷電量は23.2 meq/gであった。この時のゼータ電位は-1.2 mVであった。PAN中空糸のキニン生成能は次のようにして測定した。抗凝固剤としてCPDを用いて採取し、処置された赤血球濃厚液(ヘマトクリット値65%)をACD-A液1:1%含む生理食塩液でヘマトクリット値を45%として試験血液とした。この試験血液5 mlをポリカーボネート製三角フラスコに加え、約5 mmの長さに切断して、0.05 gを更に添加して、37℃、5分間反応させた。反応後血液を回収し、直ちに氷冷下でトラジロール5,000 U、大豆トリプシンインヒビター2 mg、硫酸プロタミン5 mg、エチレンジアミンテトラ酢酸ナトリウム20 mgを加えて混合し、4℃で3,000 rpm×10分間遠心して、上清を回収した。この上清中のブラジキニン濃度をラジオアイソトープを用いたポリエチレングリコール沈澱法にて定量化したところ、745 pg/mlであった。この時同様にしてPAN中空糸を加えずに反応させた対照では、血漿中のブラジキニン濃度は65.4 pg/mlであり、PAN中空糸存在下で

12

ラジキニン濃度の上昇はあったものの、対照の10倍程度の僅かな上昇であった。

【0025】実施例2

内径250 μm、外径320 μmのポリアクリロニトリルホモポリマー乾式成糸した中空糸をもちいて血漿濾過装置の一例として、内径31.6 mm、長さ210 mmの容器に収納して成形し、血液透析装置を作成した。この時の充填率は68.5%、有効膜面積は1.0 m²であった。この透析装置をもちいて、抗凝固剤にヘパリンを用いた血液透析を実施したところ血液の出口付近から採取した血液の血液キニン濃度は750 pg/mlであった。

【0026】比較例1

実施例1と他に条件はまったく代えずに原料のポリマーをメタクリル酸0.05%を加えたアクリロニトリルコポリマーとして乾式成糸により中空糸に紡糸した。このPAN中空糸の表面の陰性荷電量を実施例1の方法により測定したところ、198.0 meq/gであった。また実施例1の方法によってブラジキニン上昇性をもとめたところ、血漿中のブラジキニン濃度は12,000 pg/mlであり、ブラジキニン濃度の上昇が見られた。

【0027】比較例2

内径250 μm、外径320 μmの比較例1の中空糸をもちいて血漿濾過装置の一例として、内径31.6 mm、長さ210 mmの容器に収納して成形し、血液透析装置を作成した。この時の充填率は68.5%、有効膜面積は1.0 m²であった。この透析装置をもちいて、抗凝固剤にヘパリンを用いた血液透析を実施したところ血液の出口付近から採取した血液の血液キニン濃度は11,250 pg/mlであった。